

Commento

I risultati del braccio glicemico dello studio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) hanno mostrato che un controllo intensivo della glicemia ottenuto con l'uso della gliclazide a rilascio modificato protegge i diabetici dall'insorgenza e dalla progressione delle complicanze sia micro che macrovascolari. Lo studio ha dimostrato che un trattamento ipoglicemizzante intensivo con gliclazide RM è stato in grado di controllare la glicemia in modo sicuro e duraturo nel tempo. Nel braccio intensivo si è infatti ottenuto un livello medio di HbA_{1c} pari a 6,5%. Le ipoglicemie severe riscontrate nel braccio glicemico intensivo di ADVANCE sono state 0,5% per anno, molto inferiori a quelle che si sono avute in altri trial, come UKPDS (1,4% per anno, pur avendo ottenuto un target di glicata del 7%) o ACCORD (3,1% per anno con un target di HbA_{1c} di 6,4%). Anche per quanto riguarda il peso dei pazienti, lo studio ADVANCE ha mostrato che la terapia del braccio intensivo non determina incremento di peso, a differenza dello studio ACCORD in cui i pazienti sono aumentati anche di 10 kg. Il controllo glicemico intensivo con gliclazide RM protegge i pazienti diabetici riducendo del 10% ($p=0,013$) il rischio di eventi microvascolari (insorgenza o peggioramento di nefropatia e retinopatia diabetica) e macrovascolari (morte CV, infarto e ictus non fatale). I benefici della terapia intensiva con gliclazide RM si osservano principalmente sulla protezione renale: le complicanze renali, tra le conseguenze più gravi del diabete, sono state ridotte del 21% ($p=0,006$). In particolare, si riducono in modo evidente sia la microalbuminuria (-9%, $p=0,018$) sia la macroalbuminuria (-30%, $p<0,001$). Questi risultati si traducono in un beneficio sulla prognosi a lungo termine tanto che, dopo solo 5 anni di trattamento, è già evidente un trend verso la riduzione della mortalità cardiovascolare (-12%, $p=0,12$). Pertanto, le principali conclusioni di ADVANCE indicano che un trattamento intensivo per ridurre la glicemia può controllarla in modo sicuro a un livello medio di HbA_{1c} del 6,5% e ridurre significativamente il rischio globale di complicanze diabetiche gravi (del 10%), con una diminuzione di un quinto della patologia renale (21%) e una riduzione del 30% della proteinuria, un noto marcatore di aumentato rischio cardiovascolare. Infine è stata mostrata una tendenza positiva verso la diminuzione del rischio di morte per cause cardiovascolari (12%), anche se tale valore non è risultato statisticamente significativo.

Articolo n. 2/il Diabete n. 3/Settembre 2008

Distinct monocyte gene-expression profiles in autoimmune diabetes. Differenti profili di espressione genica nel diabete mellito autoimmune.

Diabetes 2008 Jul 3 [Epub ahead of print].

Padmos RC, Schloot NC, Beyan H, Ruwhof C, Staal FJ, de Ridder D, Aanstoot HJ, Tse WK, de Wit H, Herder C, Drexhage RC, Menart B, Leslie RD, Drexhage HA.

Riassunto

Alcuni studi hanno dimostrato che i monociti di pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 (DMT1) presentano delle alterazioni caratteristiche, come un'attivazione pro-infiammatoria e disturbi dell'adesione e della migrazione. L'ipotesi di questo studio è che nelle differenti sottoforme di diabete mellito autoimmune vi possa essere un'alterazione funzionale dei monociti.

A questo scopo sono stati esaminati i pattern di espressione genica di monociti di pazienti con DMT1 (ad insorgenza giovanile $n=30$ e ad insorgenza nell'adulto $n=30$) e i monociti di pazienti affetti da diabete autoimmune latente dell'adulto (latent autoimmune diabetes of the adult, LADA) $n=30$. I monociti provenienti da 49 soggetti sani e da 30 soggetti affetti da DMT2 sono stati utilizzati come controllo. L'analisi è stata eseguita con l'ausilio di una PCR-quantitativa. Sono stati selezionati 25 geni: 12 geni individuati in una pre-analisi dell'intero genoma e 13 geni identificati in quanto coinvolti nella risposta infiammatoria.

Sono stati identificati cluster distinti di espressione genica di monociti provenienti da pazienti affetti da diabete mellito autoimmune. Un cluster (che comprende 12 geni che codificano per citochine/composti proinfiammatori il cui gene chiave è rappresentato dalla PDE4B, ossia la fosfodiesterasi 4B) è stato riscontrato nel LADA (60%) e nel DMT1 ad insorgenza nell'adulto (28%) e solo nel 10% dei pazienti affetti da DMT1 ad insorgenza giovanile. Un secondo cluster (che comprende 13 geni che codificano per proteine importanti nella chemiotassi, nell'adesione cellulare, nella motilità e nel metabolismo) è stato riscontrato nel 43% dei soggetti affetti da DMT1 giovanile e nel 33% dei soggetti affetti da LADA (33%), ma solo nel 9% dei soggetti diabetici tipo 1 ad insorgenza nell'adulto.

I sottogruppi di pazienti affetti da DMT1 mostrano differenti profili di espressione genica dei monociti che supportano un concetto di eterogeneità nella patogenesi del diabete mellito immuno-mediato che solo in parte coincide con le categorie diagnostiche ad oggi note.

Commento

Questo studio dimostra l'esistenza di due distinti pattern di espressione genica dei monociti di pazienti affetti da diabete autoimmune che indicano l'esistenza di differenti profili di attivazione: questo suggerisce l'eterogeneità della patogenesi del diabete autoimmune. È stato identificato un profilo caratterizzato da geni che codificano principalmente per proteine/citochine pro-infiammatorie (IL-1B, IL-6, TNF, PTGS2, PTX3, CCL20, CXCL2, DUSP2, ATF3, TNFAIP3 e BCL2A1) con un gene chiave rappresentato dalla fosfodiesterasi 4B (PDE4B). La PDE4B è un enzima che degrada l'AMPc e potrebbe rappresentare una molecola chiave per la trasformazione dei monociti in cellule che producono elevate quantità di citochine pro-infiammatorie. Studi condotti in topi privi geneticamente di questo gene mostrano un ruolo cruciale per la PDE4B nella produzione delle citochine da parte dei monociti. Il secondo profilo analizzato è costituito da geni coinvolti principalmente nella chemiotassi, nell'adesione, nella motilità e nel metabolismo (CCL7, CCL2, CDC42, STX1A, EMP1, FABP5, DHRS3, NAB2, PTPN7 e MAPK6), con un gene chiave rappresentato da FABP5. Il primo profilo (*Cluster 1*) è stato riscontrato principalmente in monociti di soggetti affetti da LADA (60%) e DMT1 ad insorgenza nell'adulto (28%) piuttosto che in soggetti affetti da DMT1 ad insorgenza giovanile (circa il 10%). Il secondo profilo (*Cluster 2*), invece, è stato riscontrato nel 43% dei pazienti con DMT1 giovanile e nel 33% dei pazienti affetti da LADA, ma in meno del 10% dei pazienti affetti da DMT1 ad insorgenza nell'adulto.

Queste differenze nella frequenza di attivazione dei due *cluster* nelle diverse categorie di diabete concordano con il punto di vista patogenetico secondo il quale le diverse forme di diabete sono differenti: infatti, il LADA e il DMT1 dell'adulto hanno caratteristiche immunitarie simili, distinte da quelle che si riscontrano nel DMT1 giovanile. Inoltre, l'aumento di espressione di alcuni geni infiammatori nei monociti dei soggetti con DMT2 supportano l'ipotesi che monociti infiammatori siano coinvolti nella patogenesi del DMT2. La maggior parte (83–100%) dei pazienti affetti da DMT2, infatti, ha una normale espressione dei geni PDE4B e FABP5. Dato che i monociti sembrano essere attivati e alterati in maniera differente rispettivamente nel LADA, nel DMT1 ad insorgenza giovanile, nel DMT1 ad insorgenza nell'adulto e nel DMT2, è possibile pensare che questi profili di espressione genica possano essere utilizzati per identificare sottoclassi di diabete all'interno delle note categorie diagnostiche. Questa ulteriore classificazione potrebbe migliorare gli outcome di predizione.

Questo studio apre la strada all'attuazione di nuove strategie di intervento utili per il trattamento della malattia. PDE4B, in particolare, potrebbe essere il target di inibitori che sono in fase di sviluppo: tra questi il rolipram, il prototipo degli inibitori della PDE4B, ha dimostrato di ridurre l'insulite e prevenire il diabete autoimmune in topi NOD. Un altro potenziale target per l'intervento farmacologico è la prostaglandino-endoperossido sintetasi 2 (PTGS2), un enzima chiave nella biosintesi dei prostanoidi. Gli inibitori della COX-2 (PTGS2) sono ben noti per le loro proprietà anti-infiammatorie, ma ad oggi non vi sono studi condotti in pazienti diabetici. In questo lavoro si dimostra che PTGS2 è aumentato nel *Cluster 1*, ma ridotto nel *Cluster 2* di pazienti con DMT1. Gli inibitori di COX-2 potrebbero quindi modulare l'attivazione dei monociti nei pazienti *Cluster 1* positivi (molti pazienti affetti da LADA e DMT1 ad insorgenza nell'adulto), ma non nei pazienti *Cluster 2* positivi (molti pazienti affetti da DMT1 giovanile).